

Un nou mecanisme d'inhibició enzimàtica, que actua "cap per avall"

06/2013 - Biologia. Dos grups d'investigació de l'Institut de Biotecnologia i de Biomedicina i del Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular de la UAB, dirigits respectivament pel Dr. Francesc X. Avilés, que fa anys que estudia les carboxipeptidases, i pel Dr. David Reverter, que lidera un grup de cristal·lografia de proteïnes, acaben de publicar en la prestigiosa revista *Structure* un treball en el que caracteritzen l'estructura tridimensional del complex entre una forma humana d'un enzim (que es produeix en càncer de pròstata) i un nou inhibidor proteic, procedent de l'anèlid marí *Sabellastarte magnifica*. Aquest treball ha estat fruit d'una col·laboració entre la UAB i un grup de la Universitat de l'Havana, liderat per Maday Alonso del Rivero i Maria A. Chávez, aquesta última també professora invitada de la UAB.

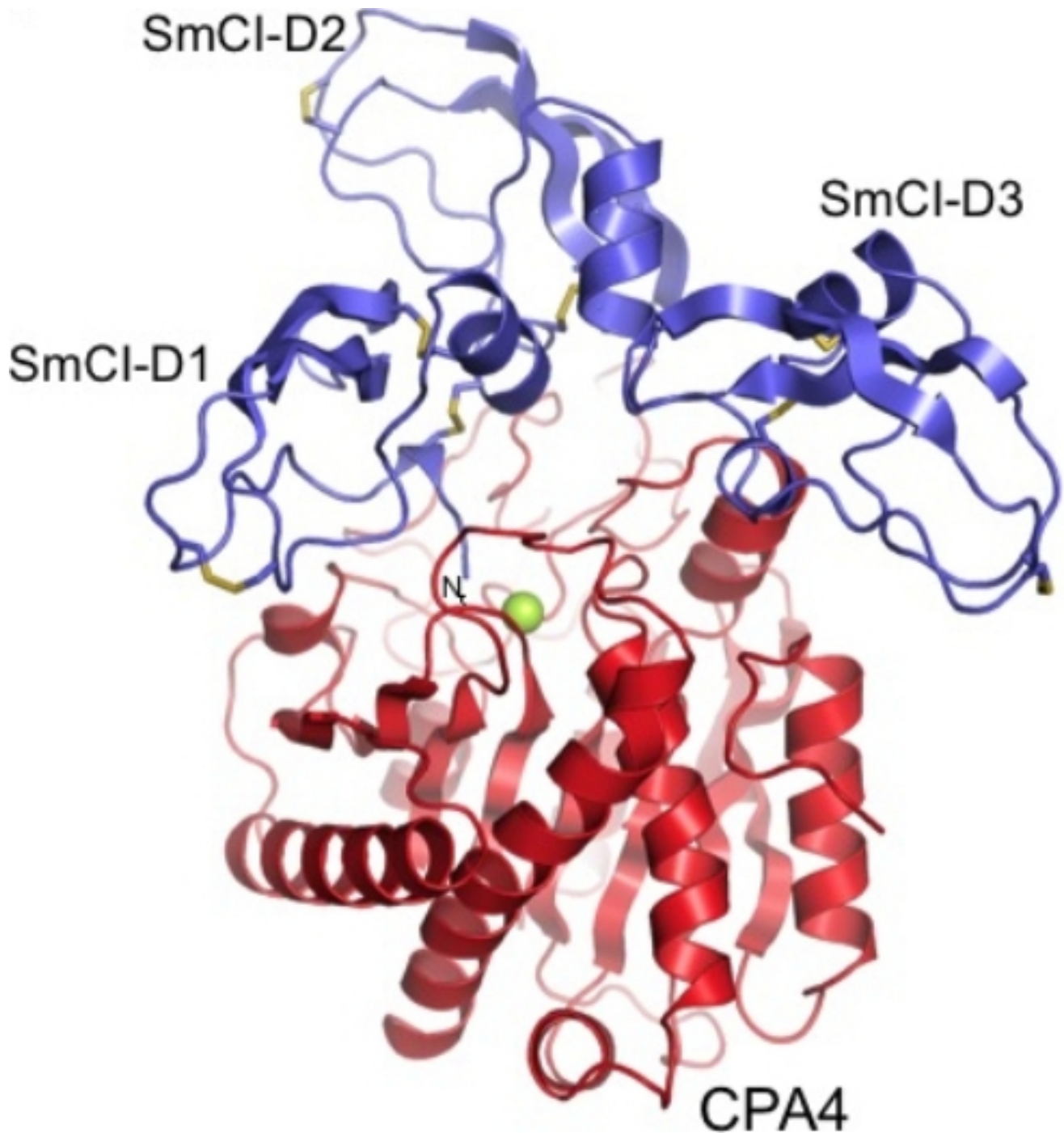


Anèlid tropical marí *Sabellastarte magnifica*.

El nou mecanisme trobat es tracta d'un inhibidor bifuncional aïllat d'un organisme invertebrat marí (un cuc de mar) que té capacitat de controlar dues de les principals famílies d'enzims proteolítics, que són responsables de la degradació i modulació de la funció de moltes proteïnes dels organismes vius.

En concret, s'ha descobert una nova manera d'inhibir l'activitat dels enzims proteolítics anomenats carboxipeptidases, que tenen com a funció el trencament limitat o total d'altres proteïnes o pèptids i que, així, participen activament en processos digestius, de coagulació sanguínia, immunològics i tumorals o de maduració d'hormones i neuropèptids a l'organisme.

Concretament, amb cristal·lografia de raigs X i l'ajut d'un sincrotró, s'ha pogut resoldre la estructura tridimensional detallada del complex entre una carboxipeptidasa humana i aquest nou inhibidor bifuncional.



Estructura tridimensional d'aquest nou inhibidor.

S'ha descobert que, a diferència de tots els altres inhibidors equivalents trobats fins ara, aquest inhibidor actua a través del seu extrem N-terminal i no de l'extrem C-terminal de la proteïna, com seria el més normal tractant-se d'una carboxipeptidasa. És la primera vegada que es descriu aquest mecanisme d'inhibició a través de l'extrem N-terminal i representa un important avanç en el control d'aquests enzims, que pot implicar el desenvolupament de noves eines en el camp de la biomedicina i de la biotecnologia.

Fins ara es coneixen en detall diferents tipus d'inhibidors de carboxipeptidases, tots ells d'organismes evolutivament distants, però que comparteixen el mateix mecanisme d'actuació. L'estructura tridimensional d'aquest nou inhibidor, procedent del bonic anèl·lid tropical marí anomenat *Sabellastarte magnifica* (una mena de flor de mar, d'origen animal), ens revela a resolució atòmica el nou mecanisme de inhibició esmentat.

L'anàlisi estructural de la interacció enzim/inhibidor, realitzat per cristal·lografia de proteïnes, és una eina molt vàlida per poder dissenyar petits compostos que poden interferir en l'activitat enzimàtica, de gran interès en la indústria farmacèutica-biomèdica i biotecnològica. Cal afegir que per la realització d'aquest treball s'ha utilitzat llum del sincrotró, en aquest cas en les instal·lacions de Grenoble, ja que es va realitzar abans que es posés en funcionament el nou sincrotró ALBA tant proper a la UAB.

David Reveter, Francesc Xavier Aviles.

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular, Institut de Biotecnologia i de Biomedicina "Vicent Villar Palasí"

Alonso Del Rivero M, Reytor ML, Trejo SA, Chávez MA, Avilés FX, Reverter D. A Noncanonical Mechanism of Carboxypeptidase Inhibition Revealed by the Crystal Structure of the Tri-Kunitz SmCI in Complex with Human CPA4. Structure. 2013 Jun 5. Doi:10.1016/j.str.2013.04.021